

Efectos endocrinológicos del litio: Mecanismos fisiopatológicos e implicancias clínicas

Fernando Manríquez^{1,a} (ORCID: 0000-0003-1663-4238)

Lorena Mosso¹ (ORCID: 0000-0001-5420-7099)

Carlos Fardella^{1,2} (ORCID: 0000-0002-5500-4434)

Endocrinological Effects of Lithium: Pathophysiological Mechanisms and Clinical Implications

RESUMEN

El carbonato de litio es un fármaco con estrecho margen terapéutico capaz de producir diversos efectos adversos, a pesar de lo cual se utiliza como tratamiento de primera línea en pacientes con trastorno afectivo bipolar (TAB) gracias a su alta efectividad. Entre sus efectos adversos se encuentran varias afecciones a nivel endocrino, como hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipercalcemia, hiperparatiroidismo y diabetes insípida nefrogénica. La adherencia a las recomendaciones de monitoreo de estas reacciones es baja. El objetivo de esta revisión es proporcionar información sobre los mecanismos fisiopatológicos de los efectos endocrinos del litio y dar recomendaciones basadas en la literatura para el seguimiento y tratamiento de estas condiciones.

Palabras clave: Antidepresivos; Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos; Enfermedades del Sistema Endocrino; Fisiopatología; Hormonas.

ABSTRACT

Lithium carbonate has a narrow therapeutic range capable of producing various adverse effects; despite this fact, it is used as first-line therapy in patients with bipolar disorder (BD) thanks to its high effectiveness. Among its adverse events are several conditions at the endocrine level, such as hypothyroidism, hyperthyroidism, hypercalcemia, hyperparathyroidism, and nephrogenic diabetes insipidus. The adherence to current guidelines for monitoring those events is low.

¹Departamento de Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Centro Traslacional de Endocrinología (CETREN UC), Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^aResidente del programa de Endocrinología Adulto de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondencia: Carlos Fardella / cfardella@med.puc.cl
Departamento de Endocrinología,
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Santiago, Chile.
Diagonal Paraguay 362 cuarto piso,
Santiago, Chile.

Financiamiento:
Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: 18 de diciembre de 2023.
Aceptado: 31 de julio de 2024.

The objective of this review is to provide insight into the pathophysiological mechanisms of the endocrine effects of lithium and give recommendations based on the current literature for the monitoring and treatment of these conditions.

Keywords: *Antidepressive Agents; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Endocrine System Diseases; Hormones; Physiopathology.*

El carbonato de litio es considerado el tratamiento de primera línea para pacientes con trastorno afectivo bipolar (TAB)¹, debido a que reduce el tiempo de manía y se asocia a una significativa reducción de mortalidad por suicidio². Sin embargo, en las últimas décadas su uso ha ido disminuyendo³, lo cual genera gran preocupación y alarma por ir en contra de las recomendaciones de las guías internacionales⁴.

Uno de los factores que influye en esta disminución es que el litio se asocia a múltiples efectos adversos, muchos de ellos a nivel endocrino como: hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipercalcemia, hiperparatiroidismo y diabetes insípida nefrogénica. Las guías clínicas de psiquiatría recomiendan realizar monitorización activa de estas condiciones, sin embargo, existe una baja adherencia a estas recomendaciones probablemente por desconocimiento de sus mecanismos e implicancias dentro de los profesionales médicos⁵.

El propósito de esta publicación es realizar una revisión de la literatura sobre los efectos endocrinos del litio, posibles mecanismos fisiopatológicos y recopilar las recomendaciones de diagnóstico y manejo disponibles en la literatura. No son objetivos de esta revisión el revisar los mecanismos antipsicóticos ni profundizar en otras reacciones adversas o efectos secundarios del litio fuera del sistema endocrino.

Metodología

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura, cuyas bases de datos consultadas y estrategias de búsqueda se detallan en el material suplementario. Se incluyeron artículos desde la concepción de la base de datos hasta el 25 de noviembre de 2023.

Se utilizó el software Mendeley® para gestionar las referencias extraídas de cada búsqueda, eliminar duplicados y seleccionar los artículos relevantes.

Se realizó una revisión por título y resumen, seleccionando artículos de acuerdo con su relevancia al tema.

Litio: mecanismos fisiopatológicos

Características generales

El litio es un metal alcalino univalente de tres protones, similar al sodio o potasio. Si bien es posible detectar trazas de este ion en el tejido humano, no tiene un rol fisiológico conocido⁶. El carbonato de litio (de ahora en adelante referido sólo como "litio") está formado por dos cationes de litio (Li⁺) y un anión de carbonato (CO₃²⁻), siendo la sal de litio más utilizada en medicina.

En 1949 Cade fue el primero en utilizarlo con éxito en pacientes con enfermedades psiquiátricas, lo que llevó a su aprobación por la FDA en 1970 para el tratamiento del TAB, y en 1974 para la depresión refractaria⁷.

Tras su administración vía oral llega a una concentración plasmática máxima tras 30 a 120 minutos. Tiene un volumen de distribución de 0,8 L/Kg, sin unión a proteínas, y sin ser metabolizado se excreta en un 98% vía urinaria, a pesar de lo cual tiene una vida media entre 18 y 36 horas⁶, la cual puede aumentar a 58 horas en pacientes de edad avanzada⁸, esto debido a que es reabsorbido a nivel renal de manera similar al sodio a través del transportador Na⁺-H⁺⁹. Se utiliza en una dosis que varía entre 600 a 1.500 mg diarios divididos entre dos a cuatro tomas, con el objetivo de lograr un nivel plasmático entre 0,6 y 1,2 mEq/L⁴.

Un problema de este fármaco es su estrecho

margen terapéutico, con efectos adversos que pueden aparecer incluso con niveles plasmáticos dentro de lo recomendado, y efectos graves en caso de intoxicación o niveles elevados¹⁰.

Mecanismo de acción

Se cree que ejerce su efecto al interferir con distintas vías de señalización intracelular mediadas por magnesio o calcio como: Modulación de la vía de adenosín monofosfato cíclico (AMPC), menor actividad del ciclo del fosfatidilinositol (PI), e inhibición de glucógeno sintasa quinasa 3 β (Gsk-3 β), con la consecuente activación de la vía Wnt- β -catenina. También podría producir inhibición de sinapsis excitatorias mediadas por glutamato y activación de sinapsis inhibitorias mediadas por ácido γ -aminobutírico (GABA). Todo esto se traduciría en una estabilización sináptica y anti apoptótica a nivel del sistema nervioso central, lo que explicaría parte de sus beneficios en estos pacientes¹¹.

Efectos a nivel tiroideo

En 1970, Wolff, et al. publicaron una serie de artículos^{12,13,14,15}, relacionados al efecto que

tiene el litio a nivel tiroideo, cuyos hallazgos se pueden resumir en que el litio:

1) Se concentra en la tiroides en una magnitud tres veces superior a la del plasma. 2) Produce una leve reducción de la entrada y una gran disminución de la salida de yodo desde la tiroides, resultando en una retención de yodo a nivel tiroideo, cuyo efecto es independiente de los niveles de TSH. 3) Inhibe la síntesis de hormonas tiroideas al reducir la organificación y bloquea la liberación de hormonas preformadas al producir cambios estructurales de la tiroglobulina, con un mecanismo similar al efecto Wolff-Chaikoff¹⁶. Esto se traduce en una elevación de los niveles de TSH. 4) Disminuye todas las funciones celulares del tirocito mediadas por el receptor de TSH al interferir vías de señalización del AMPC (tanto en la enzima adenilato ciclasa como en sus elementos de respuesta)¹⁷ (Figura 1).

Estos efectos se traducen en una reducción de la función tiroidea, sin embargo, la mayoría de los pacientes tienen hormonas dentro de rangos normales a expensas de mayores niveles de TSH y volumen tiroideo. Se estima que entre el 30 y 60% de los pacientes usuarios de litio desarrollan bocio durante su tratamiento¹⁸.

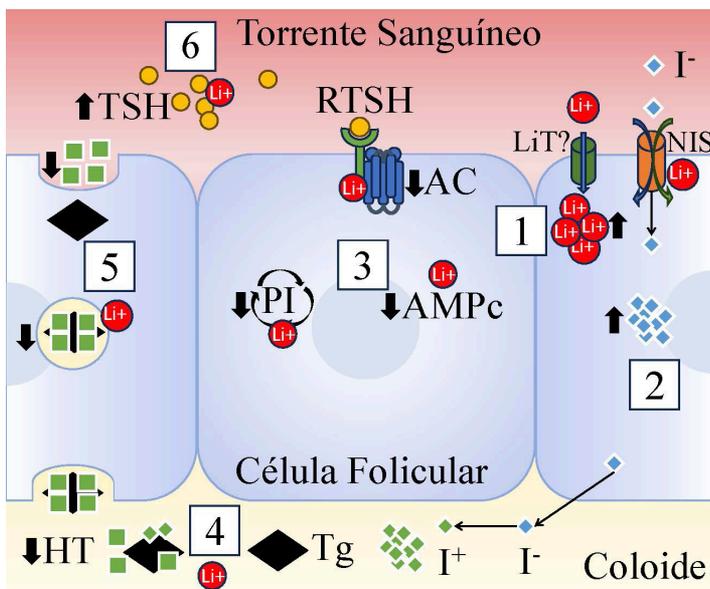


Figura 1: Efectos tiroideos del litio. El litio: 1) Se concentra en la tiroides 3 a 4 veces más que en el plasma. 2) Produce retención de yodo dentro de la tiroides. 3) Interfiere con vías de señalización intracelular del receptor de TSH. 4) Disminuye la organificación y síntesis de hormonas tiroideas. 5) Inhibe la liberación de hormonas tiroideas preformadas 6) Todos estos mecanismos llevan a una elevación de los niveles de TSH. Li+: Litio. TSH: Hormona tiro estimulante. RTSH: Receptor de TSH. LiT?: Transportadores usados por litio NIS: Simportador sodio-yoduro. AC: Adenilato Ciclasa. PI: fosfatidilinositol. AMPC: Adenosín monofosfato cíclico. HT: Hormonas tiroideas. Tg: Tiroglobulina. I+: Yodonio. I-: Yoduro.

Debido a estos hallazgos en décadas posteriores se intentó utilizar como terapia adyuvante para favorecer la captación de yodo radioactivo (I-131), pero no se logró demostrar que esto se tradujera en un beneficio clínico^{19,20,21}. También se intentó utilizar como terapia médica del hipertiroidismo, sin embargo, dado que existen alternativas más seguras no se recomienda su uso de manera rutinaria^{22,23,24,25}.

El uso de litio se asocia a hipotiroidismo, el cual podría estar mediado por los mecanismos previamente explicados, pero también por gatillar tiroiditis autoinmune en pacientes susceptibles²⁶.

Aunque infrecuente, el uso de litio también se asocia a hipertiroidismo, cuyo mecanismo pudiera estar explicado por una tiroiditis enmascarada por el efecto antitiroideo del litio (que se hace evidente al suspender o disminuir la dosis de litio^{27,28}), una tiroiditis silente o autoinmune subyacente (donde el litio funciona como un factor gatillante de la autoinmunidad^{29,30}), una alteración de la cinética del yodo (por un escape de las hormonas preformadas retenidas en la tiroides³¹), una tiroiditis destructiva (por daño directo³²) o una enfermedad tiroidea preexistente³³.

Efectos en el metabolismo del calcio

El litio favorece la liberación de parathormona (PTH)^{34,35}, por lo que puede producir hiperparatiroidismo e hipercalcemia, ya que inhibe vías de señalización del receptor sensible a calcio (CaSR) y por lo tanto facilita la liberación de PTH (Figura 2).

Esto quiere decir que se necesitan mayores niveles de calcio plasmático para producir el mismo nivel de inhibición de liberación de PTH^{36,37}. Esto explica los mayores niveles de calcio encontrado en los pacientes usuarios de litio y la mayor prevalencia de hiperparatiroidismo. Por otra parte, también produce alteraciones de la vía Wnt- β -catenina induciendo crecimiento e hiperplasia de las paratiroides³⁸, lo que explicaría la mayor prevalencia de enfermedad multiglandular en este contexto.

A diferencia de lo que ocurre en un hiperparatiroidismo primario, en este caso existe una disminución de la calciuria (el mecanismo exacto no está claro)³⁹. Esto produce un perfil similar al observado en la hipercalcemia hipocalciúrica familiar⁴⁰, y es otro factor que promueve la aparición de hipercalcemia.

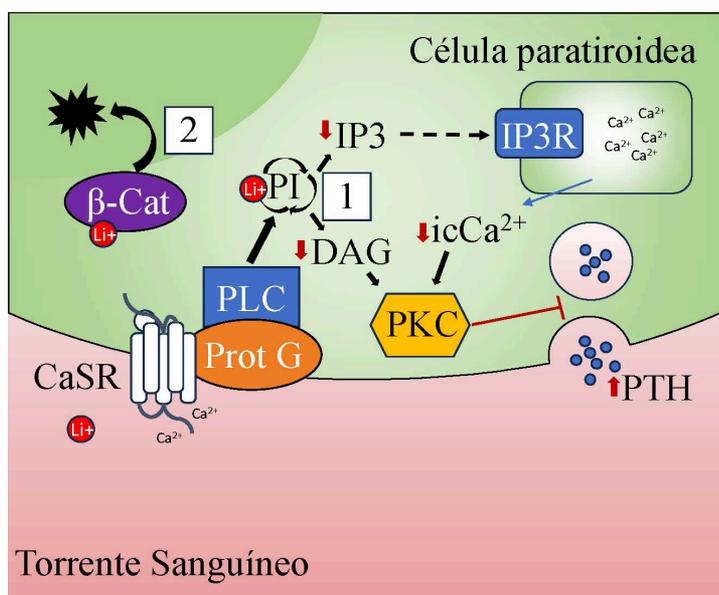


Figura 2: Efectos paratiroideos del litio. 1) El litio interfiere con vías de señalización del CaSR, impidiendo que el PKC inhiba la liberación de PTH, lo que puede llevar a hiperparatiroidismo. 2) Estimula la vía Wnt- β -catenina, promoviendo la proliferación e hiperplasia de las células paratiroideas. CaSR: Receptor sensor de calcio. Prot. G: Proteína G. PLC: Fosfolipasa C. β -Cat: Wnt- β -catenina DAG: Diacilglicerol. PI: Fosfatidilinositol. IP3: Inositol trifosfato. IP3R: Receptor de IP3. icCa²⁺: Calcio intracelular. PKC: Proteína Kinasa C. PTH: Parathormona.

Los pacientes con TAB tienen mayor riesgo de osteoporosis, sin embargo, este riesgo podría ser menor en pacientes usuarios de litio^{41,42}. Se cree que este efecto protector a nivel óseo estaría mediado por un estímulo de la vía Wnt- β -catenina⁴³.

Efectos a nivel renal

El litio entra a las células principales del túbulo colector a través del canal epitelial de sodio (ENaC), donde se acumula en mayor proporción que en otras células^{44,45}. Allí inhibe al receptor de vasopresina V2 (al interferir con GsK-3 β y vía del AMPc^{46,47}). Esto lleva a una menor expresión de acuaporinas a pesar de que existan niveles altos de vasopresina (AVP)⁴⁸. Esto provoca una disminución de la reabsorción de agua llevando a una resistencia a la AVP o diabetes insípida nefrogénica (DIN) (Figura 3).

También se han descrito otros mecanismos por los que el litio podría inducir DIN, como la una inhibición de la expresión de ENaC en túbulos colectores, disminución de la osmolaridad intersticial y disminución en el número de células principales^{49,50,51}.

A través de mecanismos no claros, el litio puede producir una disminución de la calciuria, lo que

puede contribuir al desarrollo de hipercalcemia⁵².

También pudiera provocar daño tubulointersticial crónico, con fibrosis intersticial o desarrollo de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, especialmente en tratamientos por más de 10 años. Afortunadamente este riesgo es bajo, pero debe ser tenido en cuenta⁵³.

Enfrentamiento de patología endocrina asociada a litio

Hipotiroidismo

La asociación entre el uso de litio e hipotiroidismo ha sido conocida desde el inicio de su uso farmacológico, con una prevalencia reportada que varía entre el 4,5 y el 30% de los usuarios de litio⁵⁴. Suele aparecer durante los primeros años de tratamiento, siendo más común en mujeres, mayor edad, deficiencia de yodo y presencia de anticuerpos anti-tiroideos⁵⁵, lo que explica en parte la gran variabilidad de su prevalencia.

La aparición de hipotiroidismo no es una razón para suspender la terapia con litio, por lo que se recomienda mantener la terapia con litio y realizar suplementación con levotiroxina para tratar el hipotiroidismo⁴.

El hipotiroidismo secundario a litio es poten-

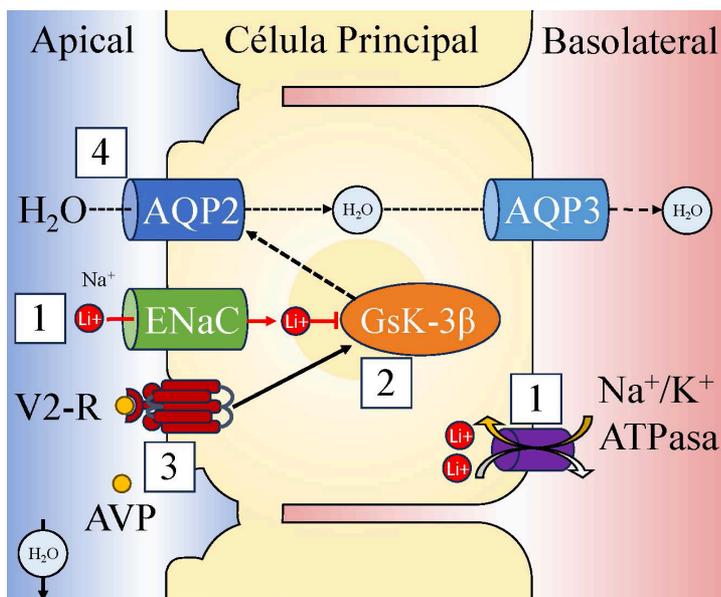


Figura 3: Efectos renales del litio. 1) El litio entra a través del ENaC con gran facilidad, acumulándose en la célula principal. 2) Inhibe a la GsK-3 β por lo que interfiere con la actividad del receptor V2 y su capacidad para que se expresen los canales de acuaporinas. 3) Menor expresión de acuaporinas y disminución de la reabsorción de agua, con desarrollo de diabetes insípida nefrogénica. AQP2 y 3: Canales de acuaporina 2 y 3. ENaC: Canal epitelial de sodio sensible al amiloride. GsK-3 β : Glucógeno sintasa quinasa tipo 3 beta. AVP: Arginina vasopresina (hormona antidiurética).

cialmente reversible, por lo que es posible retirar la terapia de levotiroxina y reevaluar la función tiroidea si se decide suspender el litio por otra causa⁵⁶.

Hipertiroidismo

Hasta el año 2018 se han reportado 3.155 casos de hipertiroidismo en pacientes usuarios de litio, con una incidencia anual estimada entre 0,6 a 2,7%⁵⁴.

Existe debate si la incidencia es realmente mayor que la población general o en realidad se trata de un sesgo de detección. Un estudio prospectivo con 21 años de seguimiento en Suecia⁵⁷ en una población de más de 1.500 pacientes con TAB comparó la incidencia de hipertiroidismo según la exposición previa a litio y no encontró diferencias significativas.

La guía de hipertiroidismo de la asociación americana de tiroides (ATA), menciona al hipertiroidismo inducido por litio y la clasifica en dos formas: una tiroiditis indolora o silente en donde se recomienda una terapia de soporte con beta-bloqueo y eventual uso de levotiroxina en caso de evolucionar a hipotiroidismo; y enfermedad de Basedow-Graves (EBG) en donde se recomienda tratamiento con drogas antitiroideas o yodo radioactivo²⁵.

Estar atentos a la eventual aparición de hipertiroidismo es importante, ya que sus síntomas pueden simular un episodio de manía en estos pacientes o gatillar una descompensación de su enfermedad de base.

En caso de detectar una TSH suprimida se recomienda descartar uso exógeno de levotiroxina, repetir TSH junto a T4 y T3 y evaluar tratamiento dirigido. En la mayoría de los casos es seguro continuar la terapia con litio, pero esto deberá ser evaluado caso a caso de acuerdo con la respuesta al tratamiento del hipertiroidismo.

Hipercalcemia e hiperparatiroidismo

La hipercalcemia e hiperparatiroidismo son uno de los efectos adversos endocrinos más frecuentes. En donde la prevalencia de hiperparatiroidismo podría ser entre dos a siete veces más frecuente que la población general^{58,59}, mientras

que la prevalencia de hipercalcemia varía entre 10 y 25%^{60,61}.

Cohortes prospectivas han demostrado que, al iniciar litio, los pacientes presentaban un progresivo, sostenido y significativo aumento en los niveles de calcio y PTH⁶². Si bien, la gran mayoría de los casos son leves, existen casos hipercalcemia grave, la cual en sinergia con la diabetes insípida pueden inducir falla renal aguda, deshidratación o arritmias⁶³.

Ante el hallazgo de hipercalcemia se recomienda repetir la medición y solicitar niveles de PTH y vitamina D completar su estudio y orientar el tratamiento⁶⁴. Se debe considerar suspender fármacos como diuréticos tiazídicos y suplementos de calcio.

El manejo del hiperparatiroidismo debe realizarse de acuerdo a las guías correspondientes⁶⁵. Una característica importante del hiperparatiroidismo asociado a litio es que tiene una probabilidad seis veces mayor de compromiso multiglandular^{66,67}. Por este motivo la decisión de tratamiento debe ser cuidadosamente evaluada. En general se prefiere la cirugía cuando existe un adenoma único, mientras que en casos de compromiso multiglandular o donde la cirugía no sea una opción se puede considerar el uso de un calcimimético como cinacalcet⁶⁸.

Se debe evaluar la necesidad de suspender la terapia con litio, valorando riesgos y beneficios junto a un equipo multidisciplinario, teniendo en cuenta que cuando se desarrolla hiperparatiroidismo este puede seguir progresando a pesar de la suspensión de litio.

Diabetes insípida nefrogénica

La DIN (o resistencia a la AVP) es la alteración renal más frecuente en usuarios de litio y puede ocurrir hasta en un 40% de pacientes con niveles de litio dentro del rango terapéutico⁶⁹. En la mayoría de los casos se presenta como un síndrome de polidipsia-poliuria que logra autorregularse con una mayor ingesta de agua y que no genera mayores problemas.

En algunos casos esto puede condicionar poliuria y nicturia sintomática que afecta la calidad de vida. En casos más extremos puede llevar a deshidratación, hipernatremia y falla renal que

podrían ser peligrosas en sí mismas o condicionar una intoxicación por litio. Existe mayor riesgo de este fenómeno en pacientes con alteraciones mentales que afecten su mecanismo de sed, mayor edad y falla renal crónica concomitante⁴⁴.

Es importante indagar la presencia de poliuria, que usualmente no es referida de manera espontánea por los pacientes. En caso de que la poliuria afecte la calidad de vida o se asocie a alteraciones electrolíticas, deshidratación o falla renal se debe referir a especialista, asegurando una adecuada hidratación⁷⁰.

Es importante descartar otras causas de poliuria o alteraciones electrolíticas y solicitar exámenes adicionales como creatinina, electrolitos plas-

máticos, osmolaridad plasmática y urinaria según corresponda. Además, evaluar la posibilidad de utilizar alguna terapia específica como amiloride, tiazidas u otras⁷⁰.

Se debe considerar la suspensión de la terapia de litio si la condición psiquiátrica lo permite, ya que se ha visto que la DIN puede volverse irreversible cuando existe falla renal crónica asociada⁷¹.

La gran mayoría de los pacientes se presenta con una poliuria asintomática que no produce trastornos hidroelectrolíticos, donde se debe valorar el riesgo de deshidratación y falla renal futura.

En la tabla 1 se presenta un resumen de las principales recomendaciones de monitoreo y tratamiento de estas condiciones.

Tabla 1. Recomendaciones de monitoreo y tratamiento de complicaciones endocrinas asociadas al uso de litio.

Monitoreo	Basal y luego cada 6 a 12 meses con TSH, creatinina, calcemia y electrolitos plasmáticos*.			
Patología	Hipotiroidismo	Hipertiroidismo	Hipercalcemia	DIN Sintomática
Conducta inicial	Repetir TSH, T4	Repetir TSH, T4, T3	Repetir calcio, PTH, vitamina D	Repetir creatinina, ELP
Riesgo de continuar litio	No hay riesgos	Riesgo bajo		Riesgo alto
Continuidad de litio	No es necesario suspender	De acuerdo con evaluación multidisciplinaria se debe evaluar continuidad según riesgos/beneficios		
Alternativas de terapia**	Levotiroxina	Betabloqueo, antitiroideos o radioyodo	Vigilancia, paratiroidectomía o cinacalcet	Hidratación, tiazidas, amiloride
Pronóstico	Suele requerir terapia permanente con levotiroxina	Autolimitado en tiroiditis silente y permanente en EBG	Usualmente permanente incluso al suspender litio	Puede llegar a ser irreversible, especialmente en uso prolongado

*Basado en recomendaciones de guías clínicas internacionales¹. **La decisión de terapia debe ser realizada por el especialista correspondiente.

1. Malhi GS, Gessler D, Outhred T. The use of lithium for the treatment of bipolar disorder: Recommendations from clinical practice guidelines. *J Affect Disord.* 2017; 217: 266-280.

Conclusiones

Los efectos adversos endocrinológicos del uso de litio son frecuentes, sin embargo, es posible sospecharlos y prevenir complicaciones con un adecuado monitoreo, donde la mayor parte de las veces pueden ser manejados adecuadamente sin la necesidad de suspender la terapia de litio.

Referencias

1. Malhi GS, Gessler D, Outhred T. The use of lithium for the treatment of bipolar disorder: Recommendations from clinical practice guidelines. *J Affect Disord*. 2017; 217: 266-280.
2. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: Updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013; 346(jun27 4): f3646-f3646.
3. Poranen J, Koistinaho A, Tanskanen A, Tiihonen J, Taipale H, Lähteenvuo M. Twenty-year medication use trends in first-episode bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2022; 146(6): 583-593.
4. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh S V, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018; 20(2): 97-170.
5. Bann S, Nguyen A, Gill S, Raudzus J, Holmes DT, Wiseman SM. Lithium related thyroid and parathyroid disease: Updated clinical practice guidelines are needed. *J Affect Disord*. 2023; 339 :471-477.
6. Trevor AJ, Katzung BG. *Basic and Clinical Pharmacology* 15E. McGraw-Hill; 2020.
7. CADE JFJ. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust*. 1949; 2(10): 349-352.
8. Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach: Part III: clinical safety. *CNS Drugs*. 2009; 23(5): 397-418.
9. Alsady M, Baumgarten R, Deen PMT, de Groot T. Lithium in the Kidney: Friend and Foe? *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27(6): 1587-1595.
10. Hedya SA, Avula A, Swoboda HD. Lithium Toxicity [Internet]. *StatPearls*. 2023.
11. Malhi GS, Tanious M, Das P, Coulston CM, Berk M. Potential Mechanisms of Action of Lithium in Bipolar Disorder. *CNS Drugs*. 2013; 27(2): 135-153.
12. Berens SC, Wolff J, Murphy DL. Lithium concentration by the thyroid. *Endocrinology*. 1970; 87(5): 1085-1087.
13. Berens SC, Williams JA, Wolff J. Dissociation of thyrotropin-stimulated hormone secretion and glucose oxidation in thyroid glands by lithium and colchicine. *Biochim Biophys Acta*. 1971; 252(2): 314-323.
14. Wolff J, Berens SC, Jones AB. Inhibition of thyrotropin-stimulated adenyl cyclase activity of beef thyroid membranes by low concentration of lithium ion. *Biochem Biophys Res Commun*. 1970; 39(1): 77-82.
15. Wolff J. Effects of lithium on thyroid gland function. *Neurosci Res Program Bull*. 1976; 14(2): 178-180.
16. Temple R, Berman M, Robbins J, Wolff J. The use of lithium in the treatment of thyrotoxicosis. *J Clin Invest*. 1972; 51(10): 2746-2756.
17. Lazarus JH. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid*. 1998; 8(10): 909-913.
18. Bauer M, Blumentritt H, Finke R, Schlattmann P, Adli M, Baethge C, et al. Using ultrasonography to determine thyroid size and prevalence of goiter in lithium-treated patients with affective disorders. *J Affect Disord*. 2007; 104(1-3): 45-51.
19. Turner JG, Brownlie BE, Rogers TG. Lithium as an adjunct to radioiodine therapy for thyrotoxicosis. *Lancet (London, England)*. 1976; 1(7960): 614-615.
20. Brownlie BE, Turner JG, Ovenden BM, Rogers TG. Results of lithium-131I treatment of thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest*. 1979; 2(3): 303-304.
21. Bogazzi F, Bartalena L, Campomori A, Brogioni S, Traino C, De Martino F, et al. Treatment with lithium prevents serum thyroid hormone increase after thionamide withdrawal and radioiodine therapy in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(10): 4490-4495.
22. Lazarus JH, Richards AR, Addison GM, Owen GM. Treatment of thyrotoxicosis with lithium carbonate. *Lancet (London, England)*. 1974; 2(7890): 1160-1163.
23. Prakash I, Nysten ES, Sen S. Lithium as an Alternative Option in Graves Thyrotoxicosis. *Case Rep Endocrinol*. 2015; 2015: 869343.
24. Lazarus JH, John R, Bennie EH, Chalmers RJ, Crockett G. Lithium therapy and thyroid function: A long-term study. *Psychol Med*. 1981; 11(1): 85-92.
25. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016; 26(10): 1343-1421.
26. Czarnywojtek A, Zgorzalewicz-Stachowiak M, Czarnocka B, Sawicka-Gutaj N, Gut P, Krela-Kazmierczak I, et al. Effect of lithium carbonate on the function of the thyroid gland: Mechanism of action and clinical implications. *J Physiol Pharmacol*. 2020; 71(2): 191-199.
27. Carmaciu CD, Anderson CS, Lawton CA. Thyrotoxicosis after complete or partial lithium withdrawal in two patients with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord*. 2003; 5(5): 381-384.
28. Calvo Romero JM, Puerto Pica JM. [A thyrotoxic crisis following the withdrawal of lithium treatment]. *Revista Clínica Española*. Spain. 1998; 198: 782-73.
29. Miller KK, Daniels GH. Association between lithium use and thyrotoxicosis caused by silent thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001; 55(4): 501-508.
30. Lazarus JH, McGregor AM, Ludgate M, Darke C, Creagh FM, Kingswood CJ. Effect of lithium carbonate therapy on thyroid immune status in manic depressive patients: A prospective study. *J Affect Disord*. 1986; 11(2): 155-160.

31. Barclay ML, Brownlie BE, Turner JG, Wells JE. Lithium associated thyrotoxicosis: A report of 14 cases, with statistical analysis of incidence. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994; 40(6): 759-764.
32. Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A, Nakamura S, Noguchi M, Takazakura E. Histological features of the thyroid gland in a patient with lithium induced thyrotoxicosis. *J Clin Pathol*. 1995; 48(6): 582-584.
33. Thompson CJ, Baylis PH, MacGregor GA. Asymptomatic Graves' disease during lithium therapy. *Postgrad Med J*. 1986; 62(726): 295-296.
34. Birnbaum J, Klandorf H, Giuliano A, Van Herle A. Lithium stimulates the release of human parathyroid hormone in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; 66(6): 1187-1191.
35. Szalat A, Maze H, Freund HR. Lithium-associated hyperparathyroidism: Report of four cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol*. 2009; 160(2): 317-323.
36. Haden ST, Stoll AL, McCormick S, Scott J, el-H FG. Alterations in parathyroid dynamics in lithium-treated subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(9): 2844-2848.
37. Brown EM. Lithium induces abnormal calcium-regulated PTH release in dispersed bovine parathyroid cells. *Clin Res*. 1980; 28(3): 646A.
38. Thakur S, Tobey A, Klubo-Gwiedzinska J. The Role of Lithium in Management of Endocrine Tumors-A Comprehensive Review. *Front Oncol*. 2019; 9: 1092.
39. Miller PD, Dubovsky SL, Schrier RW, McDonald KM, Arnaud C. Hypocalciuric effect of lithium in man. *Adv Exp Med Biol*. 1977; 81: 157-172.
40. Mallette LE. Effects of Lithium Carbonate on Human Calcium Metabolism. *Arch Intern Med*. 1986; 146(4): 770.
41. Köhler-Forsberg O, Rohde C, Nierenberg AA, Østergaard SD. Association of Lithium Treatment With the Risk of Osteoporosis in Patients With Bipolar Disorder. *JAMA Psychiatry*. 2022; 79(5): 454.
42. Bolton JM, Metge C, Lix L, Prior H, Sareen J, Leslie WD. Fracture Risk From Psychotropic Medications. *J Clin Psychopharmacol*. 2008; 28(4): 384-391.
43. Clément-Lacroix P, Ai M, Morvan F, Roman-Roman S, Vayssière B, Belleville C, et al. Lrp5-independent activation of Wnt signaling by lithium chloride increases bone formation and bone mass in mice. *Proc Natl Acad Sci*. 2005; 102(48): 17406-17411.
44. Grünfeld JP, Rossier BC. Lithium nephrotoxicity revisited. *Nat Rev Nephrol*. 2009; 5(5): 270-276.
45. Christensen BM, Zuber AM, Löffing J, Stehle JC, Deen PMT, Rossier BC, et al. alphaENaC-mediated lithium absorption promotes nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22(2): 253-261.
46. Rao R, Patel S, Hao C, Woodgett J, Harris R. GSK3beta mediates renal response to vasopressin by modulating adenylate cyclase activity. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21(3): 428-437.
47. Li Y, Shaw S, Kamsteeg EJ, Vandewalle A, Deen PMT. Development of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is dissociated from adenylate cyclase activity. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17(4): 1063-1072.
48. Kwon TH, Laursen UH, Marples D, Maunsbach AB, Knepper MA, Frøkiaer J, et al. Altered expression of renal AQP2 and Na(+) transporters in rats with lithium-induced NDI. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2000; 279(3): F552-64.
49. Nielsen J, Kwon TH, Frøkiaer J, Knepper MA, Nielsen S. Lithium-induced NDI in rats is associated with loss of alpha-ENaC regulation by aldosterone in CCD. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006; 290(5): F1222-33.
50. Rojek A, Nielsen J, Brooks HL, Gong H, Kim YH, Kwon TH, et al. Altered expression of selected genes in kidney of rats with lithium-induced NDI. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005; 288(6): F1276-F1289.
51. Christensen BM, Marples D, Kim YH, Wang W, Frøkiaer J, Nielsen S. Changes in cellular composition of kidney collecting duct cells in rats with lithium-induced NDI. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004; 286(4): C952-C964.
52. Dubovsky SL, Franks RD, Lifschitz ML, Coen P, Walker SH, Subryan V. Hypocalciuric effect of lithium: A confirmatory study. *Psychoneuroendocrinology*. 1982; 7(4): 355-359.
53. Golic M, Aiff H, Attman PO, Ramsauer B, Schön S, Steingrimsson S, et al. The low risk for early renal damage during lithium treatment has not changed over time. *J Psychopharmacol*. 2023; 37(3): 318-324.
54. Fairbrother F, Petzl N, Scott JG, Kisely S. Lithium can cause hyperthyroidism as well as hypothyroidism: A systematic review of an under-recognised association. *Aust New Zeal J Psychiatry*. 2019; 53(5): 384-402.
55. Bocchetta A, Loviselli A. Lithium treatment and thyroid abnormalities. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2006; 2: 23.
56. Lieber I, Ott M, Öhlund L, Lundqvist R, Eliasson M, Sandlund M, et al. Lithium-associated hypothyroidism: Reversible after lithium discontinuation? *Eur Psychiatry*. 2021; 64: S76.
57. Lieber I, Ott M, Lundqvist R, Eliasson M, Werneke U. Incidence of hyperthyroidism in patients with bipolar or schizoaffective disorder with or without lithium: 21-year follow-up from the LiSiE retrospective cohort study. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2023; 13: 20451253231151510.
58. Albert U, De Cori D, Aguglia A, Barbaro F, Lanfranco F, Bogetto F, et al. Lithium-associated hyperparathyroidism and hypercalcaemia: a case-control cross-sectional study. *J Affect Disord*. 2013; 151(2): 786-790.
59. Bendz H, Sjödin I, Toss G, Berglund K. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy-a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J Intern Med*. 1996; 240(6): 357-365.
60. Twigt BA, Houweling BM, Vriens MR, Regeer EJ, Kupka RW, Rinkes IHB, et al. Hypercalcemia in patients with bipolar disorder treated with lithium: A cross-sectional study. *Int J Bipolar Disord*. 2013; 1: 18.
61. Meehan AD, Udumyan R, Kardell M, Landén M, Järhult J, Wallin G. Lithium-Associated Hypercalcemia: Pathophysiology, Prevalence, Management. *World J Surg*. 2018; 42(2): 415-424.

62. Mak TWL, Shek CC, Chow CC, Wing YK, Lee S. Effects of Lithium Therapy on Bone Mineral Metabolism: A Two-Year Prospective Longitudinal Study 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(11): 3857-3859.
63. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: A systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012; 379(9817): 721-728.
64. Kovacs Z, Vestergaard P, W Licht R, P V Straszek S, Hansen AS, H Young A, et al. Lithium induced hypercalcemia: An expert opinion and management algorithm. *Int J bipolar Disord.* 2022; 10(1): 34.
65. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GEH, Marcocci C, Minisola S, et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res.* 2022; 37(11): 2293-2314.
66. Skandarajah AR, Palazzo FF, Henry JF. Lithium-associated hyperparathyroidism: Surgical strategies in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *World J Surg.* 2011; 35(11): 2432-2439.
67. Dwight T, Kytölä S, Teh BT, Theodosopoulos G, Richardson AL, Philips J, et al. Genetic analysis of lithium-associated parathyroid tumors. *Eur J Endocrinol.* 2002; 146(5): 619-627.
68. Dixon M, Luthra V, Todd C. Use of cinacalcet in lithium-induced hyperparathyroidism. *BMJ Case Rep.* 2018; 2018.
69. Stone KA. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Board Fam Pract.* 1999; 12(1): 43-47.
70. Schoot TS, Molmans THJ, Grootens KP, Kerckhoffs APM. Systematic review and practical guideline for the prevention and management of the renal side effects of lithium therapy. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2020; 31: 16-32.
71. Guirguis AF, Taylor HC. Nephrogenic diabetes insipidus persisting 57 months after cessation of lithium carbonate therapy: Report of a case and review of the literature. *Endocr Pract.* 2000; 6(4): 324-328.